

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Eur päisches
Patentamt

European
Patent Office

Office eur péen
des brevets

#2

REC'D 12 OCT 2000

WIPO PCT

EP00/8899

Bescheinigung

Certificate

Attestation

4

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99118233.8

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

THIS PAGE BLANK (USPTO)



**Eur päisches
Patentamt**

**Eur pean
Patent Office**

**Office eur péen
des brevets**

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: **99118233.8**

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: **14/09/99**

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
**Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH
78467 Konstanz
GERMANY**

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Inhibitoren der Tryptase

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

C07D295/215, C07D295/205, A61K31/495

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: **AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE**
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

B703EP0 09991

- 1 -

Inhibitoren der Tryptase

Anwendung der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Inhibitoren der Tryptase, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet werden.

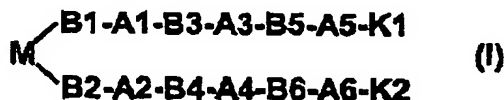
Bekannter technischer Hintergrund

In den Internationalen Anmeldungen WO95/32945, WO96/09297, WO98/04537, WO99/12918, WO99/24395 und WO99/24407 werden niedermolekulare Verbindungen als Tryptaseinhibitoren beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die nachfolgend näher beschriebenen Verbindungen der Formel I überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I



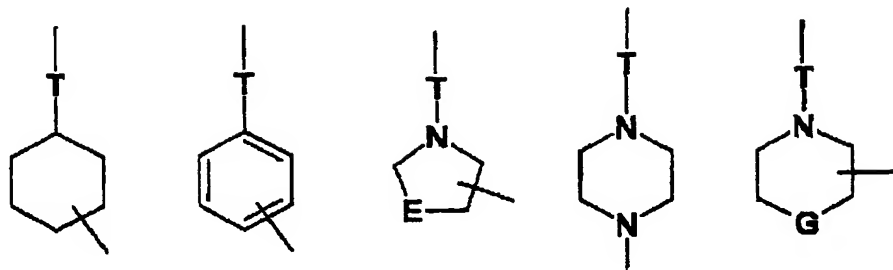
worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe

B703EP0 09991

- 2 -



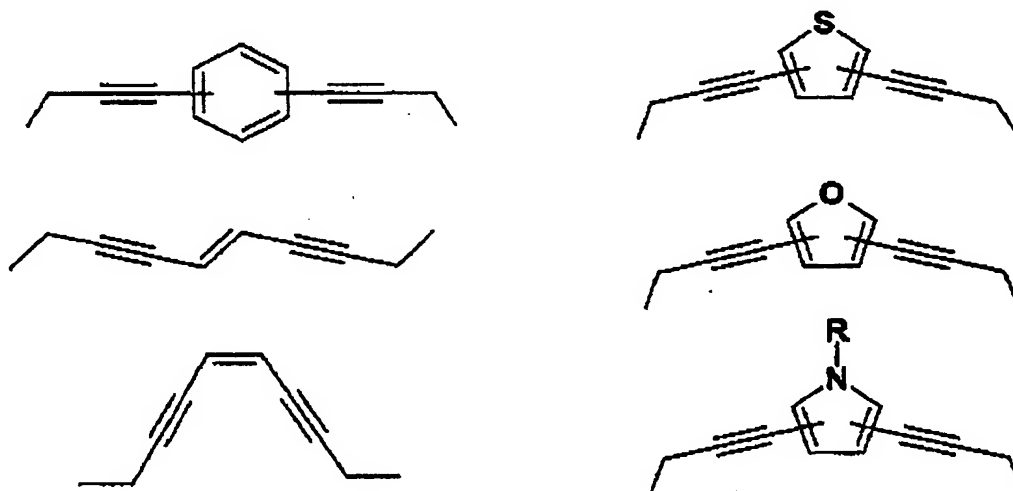
wobei

E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Gruppe darstellt



wobei

R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkylcarbonyl bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

B703EP0 09991

- 4 -

1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, iso-Butoxy-, sec-Butoxy-, tert-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

1-4C-Alkoxy-carbonyl steht für eine Carbonylgruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkoxyreste gebunden ist. Beispielsweise seien der Methoxy-carbonyl- [$\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] und der Ethoxy-carbonylrest [$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$] genannt.

1-4C-Alkyl-carbonyl steht für einen Rest, der neben der Carbonylgruppe einen der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei der Acetylrest genannt.

1-4C-Alkyl-carbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der vorstehend genannten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise sei der Acetoxyrest [$\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-\text{O}-$] genannt.

Halogen im Sinne der Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

1-4C-Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte 1-4C-Alkylenreste, beispielsweise den Methylen- ($-\text{CH}_2-$), Ethylen- ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), Trimethylen- ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), Tetramethylen- ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,2-Dimethylethylen- [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 1,1-Dimethylethylen- [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$], 2,2-Dimethylethylen- [$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$], Isopropyliden- [$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$] oder den 1-Methylethylenrest [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$].

Hat m die Bedeutung 0, so steht die Gruppe $-(\text{C}(\text{O}))_m-$ für eine Bindung.

Hat p die Bedeutung 0, so steht die Gruppe $-(\text{C}(\text{O}))_p-$ für eine Bindung.

4-11C-Heteroaryl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoff, der 4 bis 11 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere der Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Im Falle von Bicyclen ist mindestens einer der Ringe aromatisch. Beispielsweise genannt seien Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyrimidin-5-yl, Imidazol-1-yl und Benzimidazol-5-yl.

2-7C-Heterocycloalkyl steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoff, der 2 bis 7 C-Atome und mindestens ein Ringstickstoffatom enthält; zusätzlich können ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Ringheteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N oder S ersetzt sein. Beispielsweise genannt seien Piperid-4-yl, Piperazin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl und Morpholin-2-yl.

5-12C-Arylen steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – divalenten mono- oder bicyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, der 5 bis 12 C-Atome aufweist, wobei bei den bicyclischen aro-

B703EP0 09991

- 5 -

matischen Kohlenwasserstoffresten mindestens einer der Ringe aromatisch ist. Die freien Valenzen können sich beide am aromatischen, beide am nichtaromatischen oder eine am aromatischen und eine am nichtaromatischen Ring befinden. Beispielhaft genannt seien 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen und 2,6-Naphthylen.

5-12C-Heteroarylen steht für einen Arylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 4 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolyten, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,5-Benzofuranylen, 2,6-Chinolinylen und 4,2-Thiazolylen.

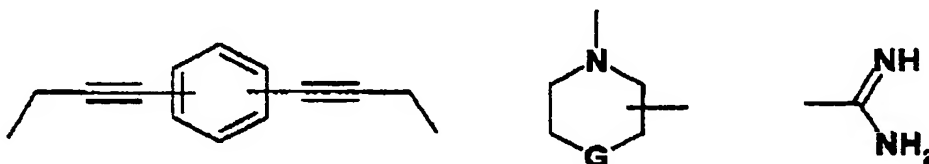
3-8C-Cycloalkylen steht für einen – gewünschtenfalls substituierten – divalenten monocyclischen gesättigten oder teilweise gesättigten Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis 8 C-Atome aufweist. Beispielhaft genannt seien der 1,3-Cyclopentylen-, der 1,3-Cyclohexylen- und bevorzugt der 1,4-Cyclohexylenrest.

3-8C-Heterocycloalkylen steht für einen Cycloalkylenrest, wie zuvor definiert, bei dem 1 bis 3 C-Atome durch Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe O, N und S ersetzt sind. Beispielhaft genannt seien der 1,4-Piperidinylen-, 1,4-Piperazinylen-, 2,5-Pyrrolidinylen-, 4,2-Imidazolidinylen- und bevorzugt der 4,1-Piperidinylenrest.

Bevorzugte Bedeutungen der Gruppen X1 und X2 sind Amino, Aminocarbonyl, Amidino und Guanidino.

Die Gruppen Z1 bzw. Z2 befinden sich definitionsgemäß zwischen den Gruppen B9 und B11 (-B9-Z1-B11-) bzw. B10 und B12 (-B10-Z2-B12-). Entsprechend steht bei den beispielhaft genannten divalenten Gruppierungen (z. B. 2,6-Indolylen) die erste Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B9 bzw. B10 und die zweite Zahl für die Verknüpfungsstelle mit der Gruppe B11 bzw. B12.

Die Definitionen von M, A3, A4, X1 und X2 enthalten chemische Formeln, wie zum Beispiel



Einseitig nicht verknüpfte Bindungen bedeuten hierbei, daß der Baustein an dieser Stelle mit dem Rest des Moleküls verbunden ist. Zweiseitig nicht verknüpfte Bindungen bedeuten, daß es an diesem Baustein mehrere Stellen gibt, über die die Verbindung zum Rest des Moleküls erfolgen kann.

B703EP0 09991

- 6 -

Mit dem Begriff terminales Stickstoffatom ist im Rahmen dieser Anmeldung jeweils ein Stickstoffatom in den mit X1, X2, Y1 und Y2 bezeichneten Gruppen gemeint.

Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 nur ein Stickstoffatom, so ist dieses Stickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

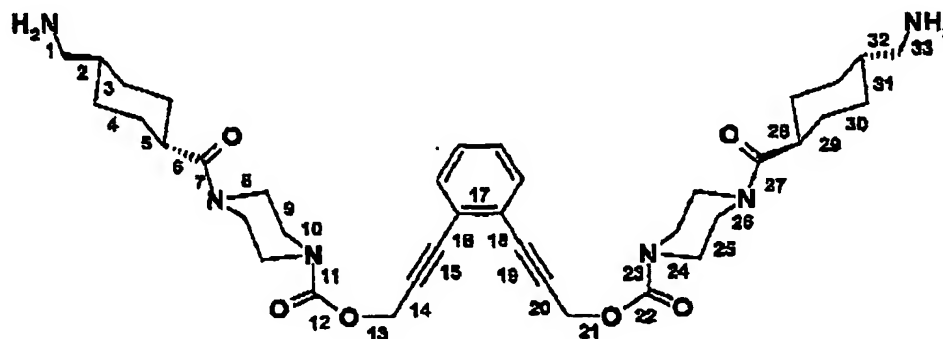
Enthalten die Gruppen X1 bzw. X2 mehrere Stickstoffatome, so ist dasjenige Stickstoffatom, das sich am weitesten von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 (B11) bzw. B10 (B12) hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 nur ein Ringstickstoffatom, so ist dieses Ringstickstoffatom das terminale Stickstoffatom.

Enthalten die Gruppen Y1 bzw. Y2 mehrere Ringstickstoffatome, so ist dasjenige Ringstickstoffatom, das sich am weitesten entfernt von dem Atom befindet, über das die Bindung mit den Gruppen B9 bzw. B10 hergestellt wird, das terminale Stickstoffatom.

Erfindungsgemäß wird unter dem direkten Weg zwischen den Stickstoffatomen, die in den als X1 (Y1) oder X2 (Y2) definierten Gruppen als terminale Stickstoffatome fungieren, diejenige Anzahl von Bindungen angesehen, die durch Abzählen der Bindungen, die die kürzest mögliche Verbindungslinie zwischen den terminalen Stickstoffatomen darstellen, erhalten wird.

Folgendes Beispiel soll die Bestimmung der Anzahl der Bindungen auf dem direkten Weg zwischen zwei terminalen Stickstoffatomen verdeutlichen:



Der direkte Weg beinhaltet hier 33 Bindungen.

Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I - j nach Substitution - alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als sol-

B703EP0 09991

- 7 -

che eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali- (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

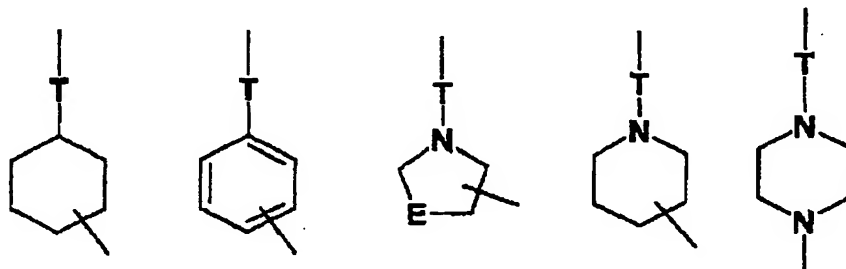
Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

Hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) und

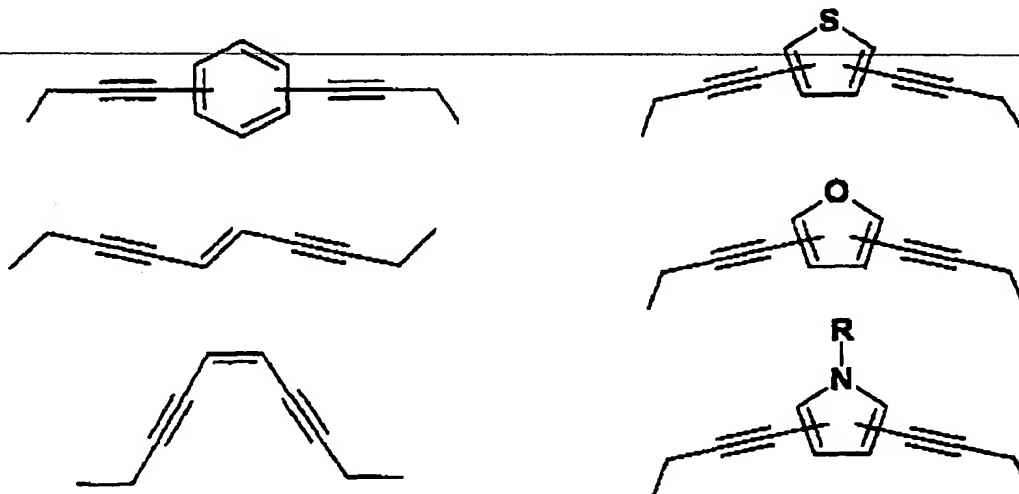
B703EP0 09991

- 8 -

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Gruppe darstellt



wobei

R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkylcarbonyl bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

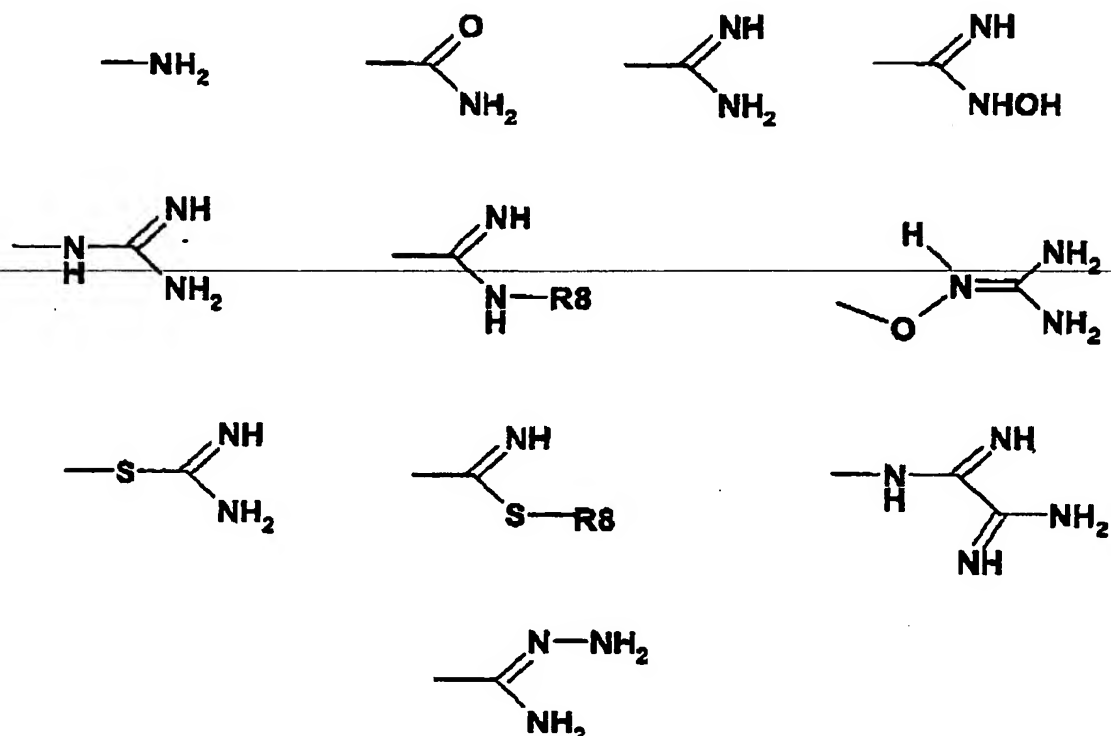
m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

B703EP0 09991

- 9 -



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Naphthylen, 2,6-Naphthylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten, wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxy-carbonyl, 1-4C-Alkyl-carbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyl, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5,

B703EP0 09991

- 10 -

B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen der Formel I sind solche, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O-, -C(O)-, -O-C(O)-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und 1,4-Piperazinylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylene oder eine Bindung bedeuten,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder -NH-C(O)-NH- bedeuten,

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Gruppe



darstellt,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

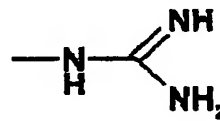
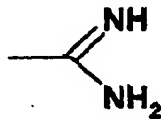
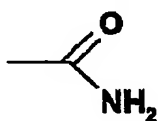
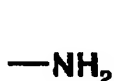
B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

m 0 bedeutet,

p 0 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 Imidazol-1-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 6-Methyl-5,2-Pyridinylen, 4,1-Piperidinylen, 3,6-Indazolylen, 3,6-Indolylen, 1,3-Phenylene, 1,4-Phenylene, 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40, bevorzugt 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltend n Heteroaryl-, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10,

B703EP0 09991

- 11 -

B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind

1,2-Bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylocarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;

1,4-Bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylocarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;

1,2-Bis-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylocarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;

1,3-Bis-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylocarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;

und die Salze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der Formel I setzen sich aus einer Vielzahl von Bausteinen (M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, X1, X2, Y1, Y2, Z1 und Z2) zusammen. Ihre Synthese kann grundsätzlich ausgehend von jedem dieser Bausteine erfolgen. Bei weitgehend symmetrisch aufgebauten Verbindungen der Formel I bietet sich der Aufbau beginnend vom Zentralbaustein in M an, während bei überwiegend unsymmetrischen Verbindungen der Formel I die Synthese ausgehend von einem der Endgruppen K1 oder K2 vorteilhaft sein kann.

Die Verknüpfung der Bausteine erfolgt dabei immer nach dem gleichen, dem Fachmann an sich bekannten Muster.

Dem Fachmann ist bekannt, daß die Verbindungen der Formel I entweder Baustein für Baustein aufgebaut werden können, oder daß zunächst größere aus mehreren Einzelbausteinen bestehende Fragmente erstellt werden können, die anschließend zum Gesamtmolekül zusammengesetzt werden.

Aufgrund der Bedeutungen, die die einzelnen Bausteine der Verbindungen der Formel I annehmen können, treten in den Verbindungen der Formel I Amino- [-NH-], Ether [-O-], Thioether [-S-], Keto- [-C(O)-], Sulfonyl- [-S(O)₂-], Ester- [-O-C(O)-, -C(O)-O-], Amid- [-C(O)-NH-, -NH-C(O)-], Sulfonamid [-SO₂-NH-, -NH-SO₂-], Carbamat- [-NH-C(O)-O-, -O-C(O)-NH-], Carbamid- [-NH-C(O)-NH-] oder Carbonatbrücken [-O-C(O)-O-] auf.

Die Art und Weise, wie solche Brücken hergestellt werden, sind dem Fachmann an sich bekannt, geeignete Methoden und Ausgangsverbindungen zu ihrer Herstellung werden beispielsweise in March, Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, Third Edition, 1985, John Wiley & Sons beschrieben.

Ether- und Thioetherbrücken können beispielsweise nach der Methode von Williamson hergestellt werden.

B703EP0 09991

- 12 -

Ketobrücken können beispielsweise als Bestandteil größerer Bausteine, wie z. B. dem 1,3-Dichloracetone eingeführt werden.

Sulfonylbrücken können beispielsweise durch Oxidation von Thioetherbrücken erhalten werden.

Für den Aufbau von Esterbrücken ist eine Vielzahl von Methoden bekannt. Beispielfhaft genannt sei hier die Umsetzung von Säuren mit Alkoholen, vorzugsweise unter Verwendung von H_2SO_4 oder p-Toluolsulfonsäure als Katalysator, oder unter Zugabe eines wasserentziehenden Mittels, wie zum Beispiel Molekularsieb oder einem Carbodiimid. Desweiteren kann hier die Umsetzung von Säurechloriden mit Alkoholen genannt werden.

Auch für die Darstellung von Amidbrücken gibt es eine Vielzahl bekannter Methoden. Als Beispiel sei hier die Umsetzung von Säurechloriden mit primären oder sekundären Aminen genannt. Desweiteren sei auch auf all die Methoden verwiesen, die für die Peptidchemie entwickelt wurden. Entsprechend lassen sich aus Sulfonsäurechloriden und primären oder sekundären Aminen Sulfonamidbrücken aufbauen.

Carbamatbrücken können z. B. durch Reaktion von Chlorkohlensäureestern mit Aminen hergestellt werden. Die Chlorkohlensäureester ihrerseits können aus Alkoholen und Phosgen aufgebaut werden. Eine weitere Variante zum Aufbau von Carbamatbrücken stellt die Addition von Alkoholen an Isocyanate dar.

Ähnlich wie bei den Carbamatbrücken können ausgehend von Chlorkohlensäureestern durch Umsetzung mit Alkoholen (anstatt Aminen) Carbonatbrücken hergestellt werden.

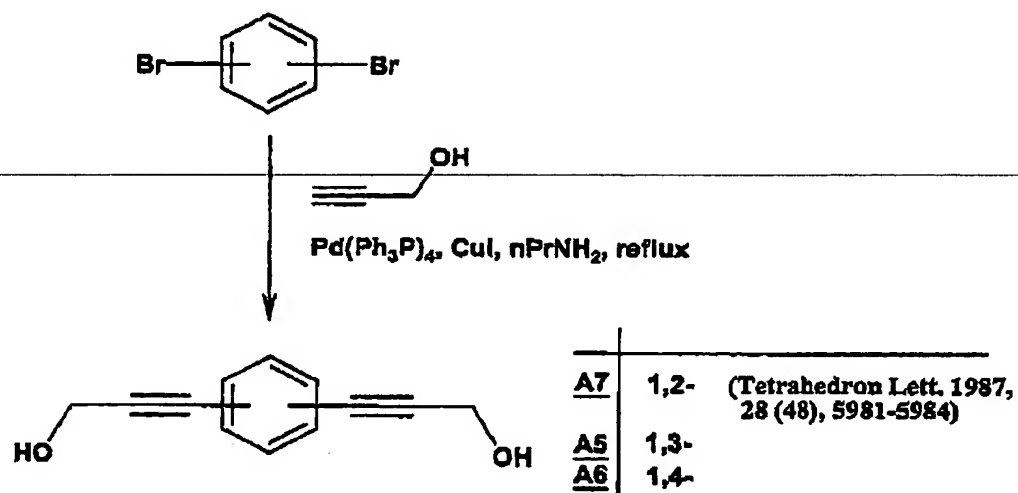
Carbamidbrücken lassen sich z. B. durch die Reaktion von Isocyanaten mit Aminen herstellen.

Die Herstellung von Verbindungen der Formel I sei exemplarisch an Hand der nachfolgenden Reaktionsschemata aufgezeigt. Reaktionsschema 1 zeigt die Herstellung einiger beispielhafter Zentralbausteine. Die Reaktionsschemata 2 und 3 zeigen die Herstellung beispielhafter Endverbindungen. Weitere Verbindungen der Formel I können analog oder unter Anwendung der oben aufgeführten, dem Fachmann an sich bekannten Methoden hergestellt werden.

B703EP0 09991

- 13 -

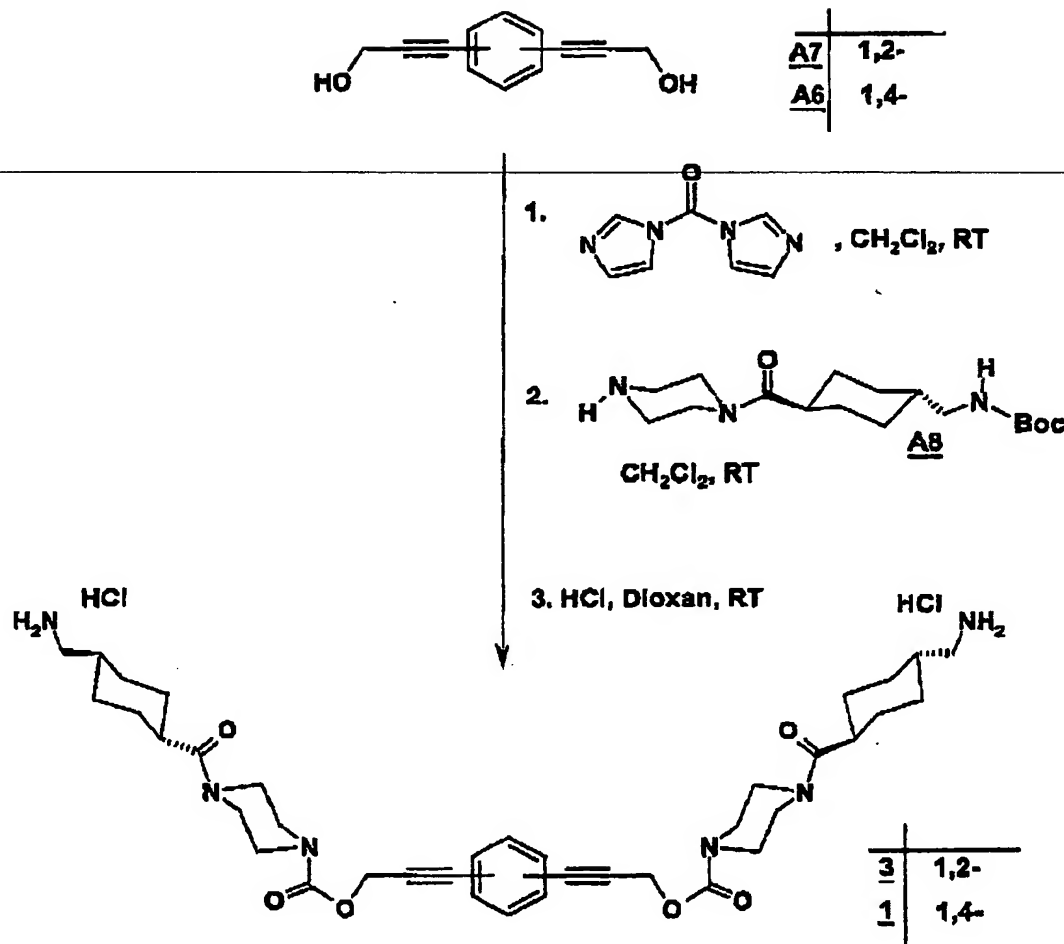
Reaktionsschema 1:



B703EP0 09991

- 14 -

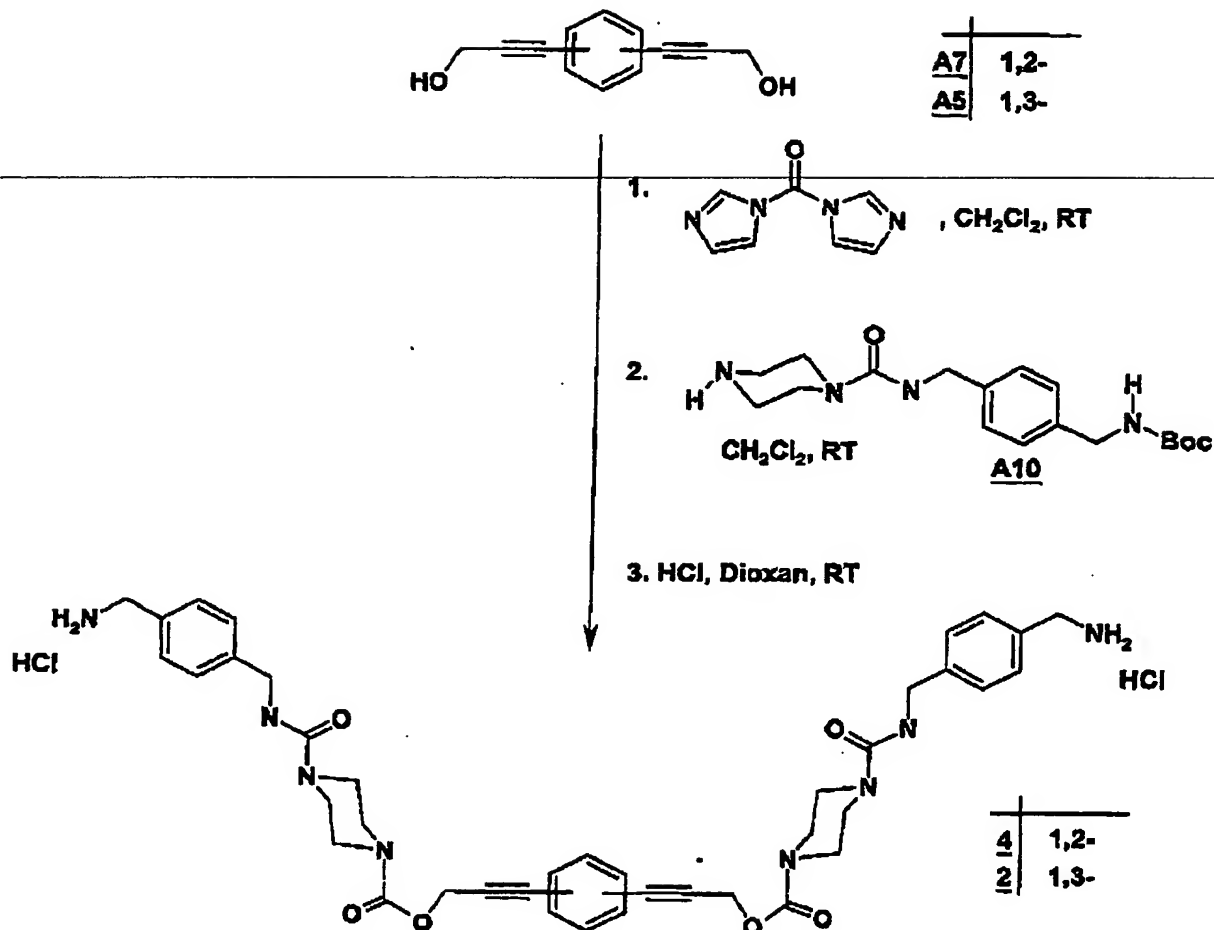
Reaktionsschema 2:



B703EP0 09991

- 15 -

Reakti nsschema 3:



B703EP0 09991

- 16 -

Verbindungen der Formel I können auch durch Derivatisierung in weitere Verbindungen der Formel I übergeführt werden. So können beispielsweise Verbindungen der Formel I, die einen ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryl-, Heteroarylen-, Heterocycloalkyl- oder Heterocycloalkylenbaustein aufweisen durch Oxidation in die entsprechenden N-Oxide übergeführt werden.

Die N-Oxidation erfolgt auf eine dem Fachmann ebenfalls vertraute Weise, z.B. mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Methanol oder m-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan bei Raumtemperatur. Welche Reaktionsbedingungen für die Durchführung des Verfahrens im einzelnen erforderlich sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig.

Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methylethylketon oder Methylisobutylketon, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

B703EP0 09991**- 17 -**

In den folgenden Beispielen steht die Abkürzung RT für Raumtemperatur, h für Stunden, Min. für Minuten, EDC für N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid) und HOBt für 1-Hydroxy-1H-Benzotriazol, DC für Dünnschichtchromatographie und MS für Massenspektrometrie. Die beispielhaft genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

B703EP0 09991

- 18 -

Beispiele**Endverbindungen:****Allgemeine Vorschrift**

Eine Lösung der jeweiligen Boc-geschützten bivalenten Verbindung (A1-4; 1,0 mmol) in Dioxan (9 ml) wird mit einer gesättigten Lösung von HCl in Dioxan (5 ml, 22,5 mmol) versetzt und bei RT 2-6 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wird unter N₂-Atmosphäre abfiltriert und zuerst mit Dioxan (2 x 5 ml) und anschließend mit Diethylether (3 x 5 ml) gewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum erhält man die Titelverbindungen (Endverbindungen 1-4) als farblose Feststoffe.

1. 1,4-Bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₈H₅₂N₈O₆ (688,86), gef.: [MH⁺] 689,3

2. 1,3-Bis-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₀H₄₆N₈O₈ (734,86), gef.: [MH⁺] 735,2

3. 1,2-Bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol Dihydrochlorid

MS: ber.: C₃₈H₅₂N₈O₆ (688,86), gef.: [MH⁺] 689,2

4. 1,2-Bis-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol Dihydrochlorid

MS: ber.: C₄₀H₄₆N₈O₈ (734,86), gef.: [MH⁺] 735,2

B703EPD 09991

- 19 -

Ausgangsverbindung n:

A1. 1,4-Bis-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol

Zu einer Lösung von 3-[4-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol (A6, 0,4 g, 2,14 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) gibt man N,N-Carbonyldiimidazol (1,04 g, 6,42 mmol) und rührt 0,5 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) aufgenommen, trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A8, 1,53 g, 4,7 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (7:3)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (1,67 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], $R_f = 0,33$.

MS: ber.: $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{10}$ (889,1), gef.: $[\text{MH}^+]$ 889,0; $[\text{MNa}^+]$ 911,2

A2. 1,3-Bis-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol

Zu einer Lösung von 3-[3-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol (A5, 0,4 g, 2,14 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) gibt man N,N-Carbonyldiimidazol (1,04 g, 6,42 mmol) und rührt 0,5 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) aufgenommen, 4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl-1-piperazin (A10, 1,64 g, 4,7 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (1,8 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], $R_f = 0,40$.

MS: ber.: $\text{C}_{50}\text{H}_{62}\text{N}_8\text{O}_{10}$ (934,2), gef.: $[\text{MH}^+]$ 935,0; $[\text{MNa}^+]$ 957,3

B703EP0 09991

- 20 -

A3. 1,2-Bis-[4-(trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinyl-carbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol

Zu einer Lösung von 3-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol (A7, 0,4 g, 2,14 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) gibt man N,N-Carbonyldiimidazol (1,04 g, 6,42 mmol) und rührt 0,5 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) aufgenommen, trans-4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin (A8, 1,53 g, 4,7 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (1,4 g) als amorphen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], $R_f = 0,40$.

MS: ber.: $\text{C}_{48}\text{H}_{68}\text{N}_8\text{O}_{10}$ (889,1), gef.: $[\text{MH}^+]$ 889,0; $[\text{MNa}^+]$ 911,3

A4. 1,2-Bis-[4-(4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinyl-carbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol

Zu einer Lösung von 3-[2-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol (A7, 0,4 g, 2,14 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) gibt man N,N-Carbonyldiimidazol (1,04 g, 6,42 mmol) und rührt 0,5 h bei RT. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in absolutem CH_2Cl_2 (10 ml) aufgenommen, 4-N-tert-Butoxycarbonylaminomethylbenzylaminocarbonyl-1-piperazin (A10, 1,63 g, 4,7 mmol) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH_2Cl_2 (10 ml) verdünnt und mit einer halbgesättigten wässrigen NaCl-Lösung (20 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeeengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (6:4)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (1,1 g) als farbloses Harz. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (7:3)], $R_f = 0,16$.

MS: ber.: $\text{C}_{60}\text{H}_{82}\text{N}_8\text{O}_{10}$ (934,2), gef.: $[\text{MH}^+]$ 935,0; $[\text{MNa}^+]$ 957,3

A5. 3-[3-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol

Zu einer Lösung von 1,3-Dibrombenzol (0,6 ml, 5,0 mmol) in n-Propylamin (15 ml) gibt man nacheinander $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (116 mg, 2 %), CuI (28 mg, 3 %) und Propargylalkohol (0,9 ml, 15 mmol) und läßt 20 h bei RT rühren. Anschließend werden nochmals $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (58 mg, 1 %), CuI (14 mg, 1,5 %) und Propargylalkohol (0,45 ml, 7,5 mmol) zugegeben und weitere 6,5 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem

B703EP0 08991

- 21 -

Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt und mit Essigsäureethylester (20 ml) nachgewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (0,6 g) als farbloses Öl. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (8:2)], $R_f = 0,22$.

MS: ber.: $C_{12}H_{10}O_2$ (186,2), gef.: $[M^+]$ 186,0

A6. 3-[4-(3-Hydroxyprop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol

Zu einer Lösung von 1,4-Dibrombenzol (1,18 g, 5,0 mmol) in n-Propylamin (15 ml) gibt man nacheinander $Pd(Ph_3P)_4$ (116 mg, 2 %), CuI (28 mg, 3 %) und Propargylalkohol (0,9 ml, 15 mmol) und läßt 1 h bei RT, dann 7 h unter Rückfluß rühren. Anschließend werden nochmals $Pd(Ph_3P)_4$ (58 mg, 1 %), CuI (14 mg, 1,5 %) und Propargylalkohol (0,45 ml, 7,5 mmol) zugegeben und weitere 8 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch über Kieselgur abgesaugt und mit Essigsäureethylester (20 ml) nachgewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum eingengt. Die weitere Reinigung erfolgt mittels Chromatographie [Tol/Ac (8:2)] über eine Kieselgelsäule. Man erhält die Titelverbindung (0,84 g) als farblosen Feststoff. DC, Kieselgel (Glasplatten), [Toluol/Aceton (8:2)], $R_f = 0,22$.

MS: ber.: $C_{12}H_{10}O_2$ (186,2), gef.: $[M^+ - H]$ 185,0; $[M^+]$ 186,0

A7. 3-[2-(3-Hydroxy-prop-1-ynyl)-phenyl]-prop-2-yn-1-ol

Tetrahedron Letters, 1987, 28 (48), 5981-5984

A8. Trans-4-N-tert-butoxycarbonylaminomethylcyclohexylcarbonyl-1-piperazin

4-[1-[trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)cyclohexyl]carbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (A9, 0,4 g, 0,87 mmol) wird bei RT in MeOH (20 ml) gelöst und mit Palladiumkohle (10% Pd, 0,2 g) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre in einer Umlaufhydrieranlage 3 h bei RT gerührt. Der Katalysator wird nach einheitlicher Umsetzung (DC-Kontrolle) abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingengt. Man erhält die Titelverbindung (0,28 g) als farblosen Feststoff. Die Verbindung konnte ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt werden. DC, Kieselgel, Glasplatten, $[CH_2Cl_2/MeOH (9:1)]$, $R_f = 0,10$.

A9. 4-[1-[Trans-4-(N-tert-butoxycarbonylaminomethyl)cyclohexyl]-carbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von trans-4-(N-tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-cyclohexancarbonsäure (0,40 g, 1,55 mmol) und Benzylloxycarbonyl-1-piperazin (0,34 g, 1,55 mmol) in absolutem CH_2Cl_2 (9 ml) und

B703EP0 09991

- 22 -

Et₃N (0,96 ml) gibt man HOBt (0,16 g, 1,2 mmol) und rührt 20 min bei RT. Anschließend wird EDC (0,23 g, 1,2 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit CH₂Cl₂ (15 ml) verdünnt und mit halbgesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung (15 ml) extrahiert (2 x), über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingeengt. Die weitere Reinigung mittels Chromatographie [CH₂Cl₂/ MeOH (9:1)] über eine Kieselgelsäule ergibt die Titelverbindung (0,71 g) als farbloses Pulver. DC, Kieselgel, Glasplatten, [CH₂Cl₂/ MeOH (9:1)], R_f = 0,24.

A10. 1-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin

41,7 g (86,4 mmol) 4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester (Ausgangsverbindung A11) in 1,0 l Methanol werden an Palladium/Kohle (5%) 4 h lang hydriert. Man filtriert vom Katalysator ab, entfernt das Lösungsmittel und erhält 30,3 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

A11. 4-[4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylaminocarbonyl]-piperazin-1-carbonsäurebenzylester

Zu einer Lösung von 22,4 g (111 mmol) Chlorameisensäure-4-nitro-phenylester in 200 ml Dichlormethan werden bei 0°C 25,0 g (106 mmol) 4-(tert-Butyloxycarbonylaminomethyl)-benzylamin in 150 ml Dichlormethan zugetropft und 10 min nachgerührt. Danach werden 15,6 ml (111 mmol) Triethylamin zugetropft und 1,5 h bei RT nachgerührt. Anschließend werden bei 0°C erst 24,5 g (111 mmol) Piperazin-1-carbonsäurebenzylester in 80 ml Dichlormethan und dann 15,6 ml (111 mmol) Triethylamin zugetropft. Das Gemisch wird 16 h bei RT gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und das Rohprodukt über Kieselgel chromatographiert (Toluol/Ethylacetat = 1:1). Nach Kristallisation aus Diisopropylether erhält man 41,7 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff vom Schmp. 108-112°C.

B703EP0 09991

- 23 -

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen als Inhibitoren der Tryptase wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Humane Tryptase ist eine Serinprotease, die in humanen Mastzellen das überwiegend vorliegende Protein darstellt. Tryptase umfaßt acht eng verwandte Enzyme ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1a$, $\beta 1b$, $\beta 2$, $\beta 3$, mMCP-7-like-1, mMCP-7-like-2; 85 bis 99 % Sequenzidentität) (vgl. Miller et al., J. Clin. Invest. 84 (1989) 1188-1195; Miller et al., J. Clin. Invest. 86 (1990) 864-870; Vanderslice et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA 87 (1990) 3811-3815; Pallaoro et al., J. Biol. Chem. 274 (1999) 3355-3362). Nur die β -Tryptasen (Schwartz et al., J. Clin. Invest. 96 (1995) 2702-2710; Sakai et al., J. Clin. Invest. 97 (1996) 988-995) werden jedoch intrazellulär aktiviert und in katalytisch aktiver Form in Sekretgranulen gelagert. Tryptase weist im Vergleich zu anderen bekannten Serinproteasen, wie zum Beispiel Trypsin oder Chymotrypsin einige besondere Eigenschaften auf (Schwartz et al., Methods Enzymol. 244, (1994), 88-100; G. H. Caughey, „Mast cell proteases in immunology and biology“. Marcel Dekker, Inc., New York, 1995). Tryptase aus humanen Gewebe weist eine nicht kovalent verknüpfte tetramere Struktur auf, die durch Heparin oder andere Proteoglycane stabilisiert werden muß, um proteolytisch aktiv zu sein. Tryptase wird zusammen mit anderen Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin und Proteoglycanen, freigesetzt, wenn humane Mastzellen aktiviert werden. Man vermutet deshalb, daß Tryptase bei einer Reihe von Erkrankungen, insbesondere bei allergischen und entzündlichen Erkrankungen eine Rolle spielt, zum einen aufgrund der Bedeutung der Mastzellen bei solchen Erkrankungen und zum anderen, da bei einer Reihe derartiger Erkrankungen ein erhöhter Tryptase-Gehalt festgestellt wurde. So wird Tryptase u. a. mit folgenden Krankheiten in Zusammenhang gebracht: Akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergen induzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (z. B. Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, COPD); interstitielle Lungenerkrankungen; Erkrankungen, die auf allergischen Reaktionen der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (z. B. Nasennebenhöhlen, Augenbindehäute) beruhen, wie beispielsweise allergische Konjunktivitis und allergische Rhinitis; Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (z. B. rheumatische Arthritis); Autoimmun-Erkrankungen wie Multiple Sklerose; desweiteren Periodontitis, Anaphylaxis, interstitielle Cystitis, Dermatitis, Psoriasis, Sklerodermie/systemische Sklerose, entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Inflammatory Bowel Disease) und andere. Tryptase scheint insbesondere direkt mit der Pathogenese von Asthma in Zusammenhang zu stehen (Caughey, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16 (1997), 621-628; R. Tanaka, „The role of tryptase in allergic inflammation“ in: Protease Inhibitors, IBC Library Series, 1979, Kapitel 3.3.1-3.3.23).

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

B703EP0 09991

- 24 -

Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

Weiterhin sind Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche, oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern, Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert. Hierzu werden diese entweder direkt als Pulver (vorzugsweise in mikronisierter Form) oder durch Vernebeln von Lösungen oder Suspensionen, die sie enthalten, verabreicht. Bezüglich der Zubereitungen und Darreichungsformen wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent 163 965 verwiesen.

Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe bei systemischer Therapie. (p. o. oder i. v.) liegt zwischen 0,1 und 10 mg pro Kilogramm und Tag.

Biologische Untersuchungen

Die dokumentierten pathophysiologischen Effekte der Mastzell-Tryptase werden direkt durch die enzymatische Aktivität der Protease bewirkt. Dementsprechend werden sie durch Inhibitoren, die die enzymatische Aktivität der Tryptase hemmen, reduziert bzw. blockiert. Ein geeignetes Maß für die Affinität eines reversiblen Inhibitors zur Zielprotease ist die Gleichgewichts-Dissoziationskonstante K_i des Enzym-Inhibitor-Komplexes. Dieser K_i -Wert kann über den Einfluß des Inhibitors auf die Tryptase-induzierte Spaltung eines chromogenen Peptid-p-Nitroanilid-Substrates oder eines fluorogenen Peptid-Aminomethylcumarin-Substrates bestimmt werden.

Methodik

Die Dissoziationskonstanten für die Tryptase-Inhibitor-Komplexe werden unter Gleichgewichtsbedingungen entsprechend den allgemeinen Vorschlägen von Bieth (Bieth JG, Pathophysiological Interpretation of kinetic constants of protease inhibitors, Bull. Europ. Physopath. Resp. 16:183-195, 1980) und den Methoden von Sommerhoff et al. (Sommerhoff CP et al., A Kazal-type inhibitor of human mast cell tryptase: Isolation from the medical leech *Hirudo medicinalis*, characterization, and sequence analysis, Biol. Chem. Hoppe-Seyler 375: 685-694, 1994) bestimmt.

Menschliche Tryptase wird aus Lungengewebe rein dargestellt oder rekombinant hergestellt; die mittels Titration bestimmte spezifische Aktivität der Protease beträgt üblicherweise größer 85 % des theoretischen Wertes. Konstante Mengen der Tryptase werden in Gegenwart von Heparin (0,1-50 µg/ml) zur Stabilisierung der Protease mit aufsteigenden Mengen der Inhibitoren inkubiert. Nach Gleichgewichtseinstellung zwischen den Reaktionspartnern wird die verbleibende Enzymaktivität nach Zugabe des Peptid-p-Nitroanilid-Substrates tos-Gly-Pro-Arg-pNA bestimmt, dessen Spaltung über 3 min bei 405 nm verfolgt wird. Alternativ kann die enzymatische Restaktivität auch mit fluorogenen Substraten bestimmt werden. Die apparenten Dissoziationskonstanten K_{iapp} (d.h. in der Gegenwart von Substrat) werden anschließend durch Anpassung der Enzymgeschwindigkeiten an die allgemeine Gleichung für reversible Inhibitoren (Morrison JF, Kinetics of the reversible inhibition of enzymecatalysed reactions by tight-binding inhibitors, Biochim. Biophys. Acta 185, 269-286, 1969) mittels nicht linearer Regression ermittelt:

$$V_i/V_0 = 1 - \{E_t + I_t + K_{iapp} - [(E_t + I_t + K_{iapp})^2 - 4E_t I_t]^{1/2}\} / 2E_t$$

Dabei sind V_i und V_0 die Geschwindigkeiten in der Gegenwart bzw. Abwesenheit des Inhibitors und E_t und I_t die Konzentrationen der Tryptase und des Inhibitors.

B703EP0 09991

- 26 -

Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen ermittelten apparenten Dissoziationskonstanten ergeben sich aus der folgenden Tabelle A, in der die Nummern der Verbindungen den Nummern der Verbindungen in den Beispielen entsprechen.

Tabelle A

Hemmung der humanen Tryptase

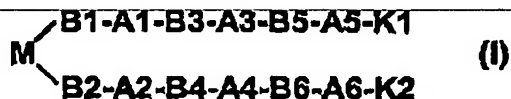
Verbindung	K _{iapp} (µM)
1	0,003
2	0,01
3	0,2
4	0,003

B703EP0 09991

- 27 -

Patentansprüche

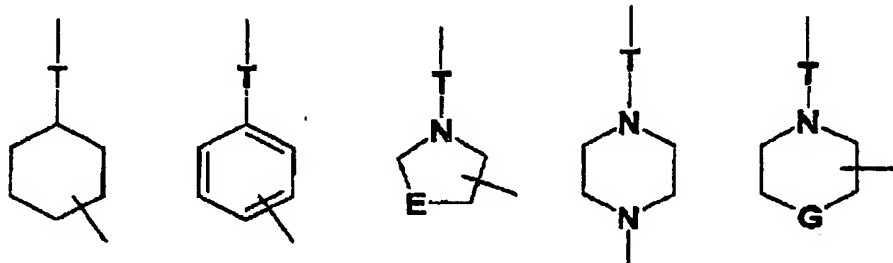
1. Verbindungen der Formel I



w rin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel), -S(O)₂-, -S(O)₂-NH-, -NH-S(O)₂-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -S-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



wobei

E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen),

G -O- (Sauerstoff) oder -CH₂- (Methylen), und

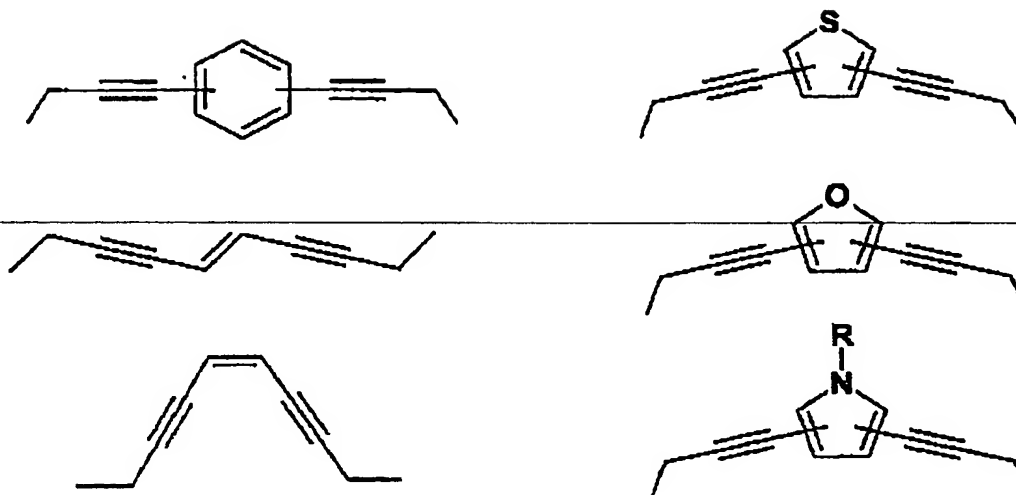
T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -S-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus der nachfolgenden Gruppe

B703EP0 09981

- 28 -



wobei

R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkylcarbonyl bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

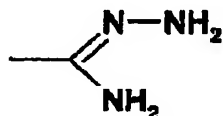
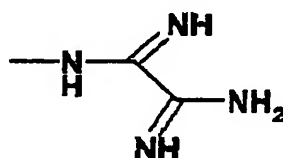
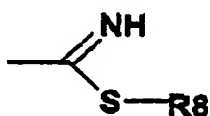
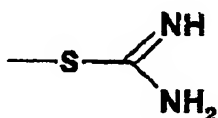
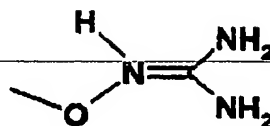
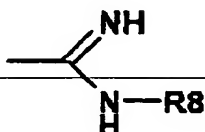
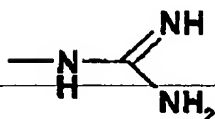
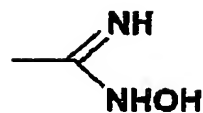
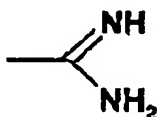
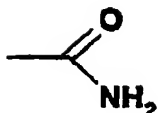
m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind

B703EP0 09991

- 29 -



wobei

R₈ 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y₁ und Y₂ gleich oder verschieden sind und für einen 4-11C-Heteroaryl- oder 2-7C-Heterocycloalkylrest, enthaltend mindestens einen Ringstickstoff, stehen,

Z₁ und Z₂ gleich oder verschieden sind und 5-12C-Arylen, 5-12C-Heteroarylen, 3-8C-Cycloalkylen oder 3-8C-Heterocycloalkylen bedeuten,

wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B₁, B₂, B₃, B₄, B₅, B₆, B₇, B₈, B₉, B₁₀, B₁₁ oder B₁₂ die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder zweier Carbonylgruppen kommen würde.

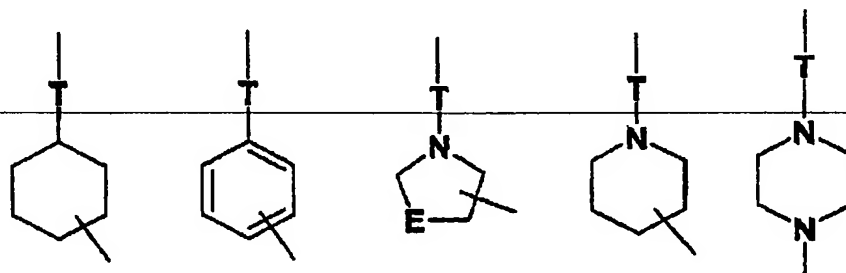
2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A₁ und A₂ gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O- oder eine Bindung bedeuten,

B703EP0 09991

- 30 -

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -O-, -NH-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten, oder ausgewählt sind aus der Gruppe



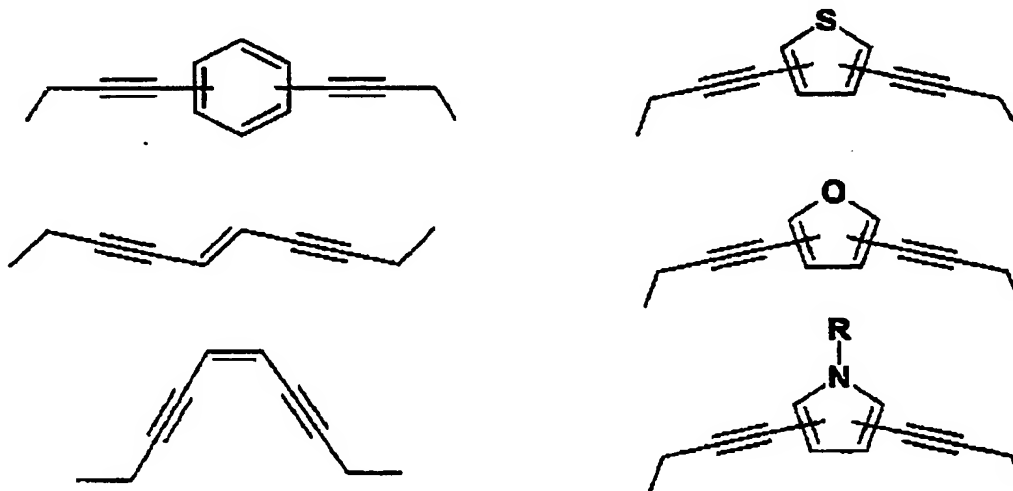
wobei

E -O- (Sauerstoff), -S- (Schwefel) oder -CH₂- (Methylen) und

T die Gruppe -C(O)- oder eine Bindung bedeutet,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -NH-, -O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -NH-C(O)-NH- oder eine Bindung bedeuten,

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus folgender Gruppe darstellt



wobei

R Wasserstoff, 1-4C-Alkyl oder 1-4C-Alkylcarbonyl bedeutet,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-X1, -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-X2, -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1, B2, B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9, B10, B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

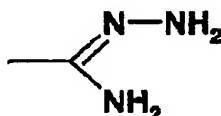
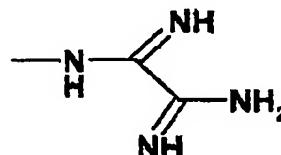
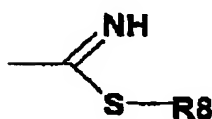
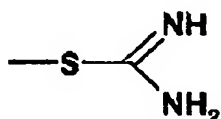
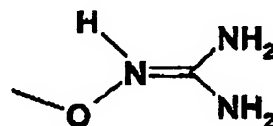
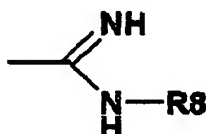
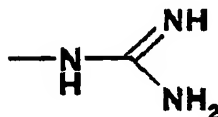
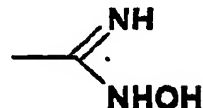
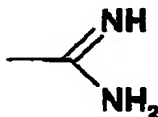
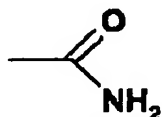
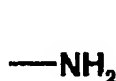
m 0 oder 1 bedeutet,

p 0 oder 1 bedeutet,

B703EP0 09991

- 31 -

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



wobei

R8 1-4C-Alkyl bedeutet,

Y1 und Y2 gleich oder verschieden sind und Piperid-4-yl, Piperid-3-yl, Piperazin-1-yl, Piperazin-2-yl, Morpholin-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Imidazolidin-1-yl, Imidazolidin-2-yl, Imidazolidin-4-yl, 2-Imidazolin-3-yl, 2-Imidazolin-2-yl, Imidazol-1-yl, Imidazol-2-yl, Imidazol-4-yl, Pyrid-4-yl, Pyrid-3-yl, Pyridazin-4-yl, Pyrimidin-5-yl, Pyrimidin-4-yl, Indol-3-yl, Benzimidazol-4-yl oder Benzimidazol-5-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 1,4-Phenylene, 1,3-Phenylene, 1,4-Naphthylene, 2,6-Naphthylene, 1,4-Cyclohexylene, 1,3-Cyclohexylene, 1,3-Cyclopentylene, 1,4-Piperazinylen, 4,1-Piperidinylen, 1,4-Piperidinylen, 2,5-Pyrrolidinylen, 4,2-Imidazolidinylen, 2,5-Furylen, 2,5-Pyrrolylen, 4,2-Pyridylen, 5,2-Pyridylen, 2,5-Indolylen, 2,6-Indolylen, 3,5-Indolylen, 3,6-Indolylen, 3,5-Indazolylen, 3,6-Indazolylen, 2,6-Chinolinylen, 2,5-Benzofuranylen oder 4,2-Thiazolylen bedeuten, wobei jedes Arylen, Heteroarylen, Cycloalkylen, Heterocycloalkylen, Heteroaryl oder Heterocycloalkyl zusätzlich seinerseits durch ein, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Nitro, Cyano, Amino, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, 1-4C-Alkoxycarbonyl, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Carboxyl oder Aminocarbonyl substituiert sein kann,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heterocycloalkyle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei all diejenigen

B703EP0 09991

- 32 -

Verbindungen ausgeschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin

A1 und A2 gleich oder verschieden sind und -O-, -C(O)-, -O-C(O)-, -NH-C(O)- oder eine Bindung bedeuten,

A3 und A4 gleich oder verschieden sind und 1,4-Piperazinylen, 1,4-Piperidinylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,3-Phenylen oder eine Bindung bedeuten,

A5 und A6 gleich oder verschieden sind und -C(O)-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)- oder -NH-C(O)-NH- bedeuten,

M einen Zentralbaustein ausgewählt aus folgender Gruppe



darstellt,

K1 -B7-(C(O))_m-B9-Y1 oder -B7-(C(O))_m-B9-Z1-B11-X1 bedeutet,

K2 -B8-(C(O))_p-B10-Y2 oder -B8-(C(O))_p-B10-Z2-B12-X2 bedeutet,

B1 und B2 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

B3, B4, B5 und B6 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-3C-Alkylen bedeuten,

B7, B8, B9 und B10 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder 1-4C-Alkylen bedeuten,

B11 und B12 gleich oder verschieden sind und eine Bindung oder Methylen bedeuten,

m 0 bedeutet,

p 0 bedeutet,

X1 und X2 gleich oder verschieden und ausgewählt aus den nachfolgenden Gruppen sind



Y1 und Y2 Imidazol-1-yl bedeuten,

Z1 und Z2 gleich oder verschieden sind und 5,2-Pyridinylen, 6-Methyl-5,2-Pyridinylen, 4,1-Piperidinylen, 3,6-Indazylen, 3,6-Indolylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,3-Cyclohexylen oder 1,4-Cyclohexylen bedeuten,

und worin auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 20 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen,

die Salze dieser Verbindungen, sowie die N-Oxide der ein Stickstoffatom enthaltenden Heteroaryle, Heteroarylene und Heterocycloalkylene und deren Salze, wobei alle diejenigen Verbindungen ausge-

B703EP0 09991

- 33 -

geschlossen sind, bei denen eine oder mehrere der Variablen B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11 oder B12 die Bedeutung einer Bindung annehmen und es dadurch zur direkten Verknüpfung zweier Heteroatome oder Carbonylgruppen kommen würde.

4. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß auf direktem Weg zwischen den terminalen Stickstoffatomen 25 bis 40 Bindungen vorhanden sein müssen.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 mit der chemischen Bezeichnung
1,2-Bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;
1,4-Bis-[4-(trans-4-aminomethylcyclohexylcarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;
1,2-Bis-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;
1,3-Bis-[4-(4-aminomethylbenzylaminocarbonyl)-1-piperazinylcarbonyl-1-oxyprop-2-ynyl]-benzol;
und die Salze dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von Atemwegserkrankungen.

14-09-1999

EP99118233.8

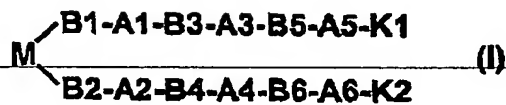
SPEC

B703EP0 09991

- 34 -

Zusammenfassung

Verbindungen der Formel I



worin M, A1, A2, A3, A4, A5, A6, B1, B2, B3, B4, B5, B6, K1 und K2 die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, sind neue wirksame Tryptase-Inhibitoren.